UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 198

De l'emploi de l'Héparine par voie intra-musculaire en thérapeutique anti-coagulante

Travail du Service de Cardiologie de l'Hôpital du Tondu
Chef de Service : Professeur BROUSTET

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement le Lundi 27 Juillet 1953

PAR

Michel POUQUET

Ancien externe des Hôpitaux
Lauréat des Hôpitaux
Diplômé de Médecine Tropicale
Elève du Service de Santé de la Marine

Né à BORDEAUX (Gironde), le 19 Septembre 1927

Examinateurs de la Thèse

MM. BROUSTET, Professeur ..... *Président*
SARIC, Professeur .....
DUBARRY, Agrégé..... *Juges.*
NEUZIL, Maître de conférences agrégé.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21-23, rue Teulère

1953

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 198

De l'emploi de l'Héparine par voie intra-musculaire en thérapeutique anti-coagulante

Travail du Service de Cardiologie de l'Hôpital du Tondu
Chef de Service : Professeur BROUSTET

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement le Lundi 27 Juillet 1953

PAR

Michel POUQUET

Ancien externe des Hôpitaux
Lauréat des Hôpitaux
Diplômé de Médecine Tropicale
Elève du Service de Santé de la Marine

Né à BORDEAUX (Gironde), le 19 Septembre 1927

Examinateurs de la Thèse

MM. BROUSTET, Professeur ..... *Président.*
SARIC, Professeur .....
DUBARRY, Agrégé..... *Juges.*
NEUZIL, Maître de conférences agrégé.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21-23, rue Teulère

1953

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, L. CHELLE
DOYEN : M. G. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. R. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	CREYX.	Pathologie générale et expérimentale	SARIC.
id.	BROUSTET.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
id.	MASSÉ.	Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Clinique gynécologique	MAGENDIE	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.	Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Anatomie	DUFOUR.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Anatomie générale et histologie	MAYER.	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Hygiène et clinique de la tuberculose.	PIÉCHAUD.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Chimie	MESNARD	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Matière médicale	GOLSE.	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Pharmacie	VITTE.	Thérapeutique	N.
Physiologie	FABRE.		
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.		
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.		

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL.	Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.	id.	QUILICHINI.
Anatomie pathologique	LÉGER.	Pharmacie (3e Section)	CAZAUX
Anatomie	RIGAUD.	Biochimie médicale	NEUZIL.
		Pathologie expérimentale	FAURE.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Médecine générale	DUBARRY.	Obstétrique	CHASTRUSSE.
id.	F.-J. TRAISSAC.	id.	FAUGÈRE.
id.	BERGOUIGNAN.	Ophtalmologie	BESSIÈRE.
id.	LENG-LÉVY.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	LAVIGNOLLE.	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
id.	MORETTI.	Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Chirurgie générale	LAUMONIER.	Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
id.	CHAVANNAZ.	Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
id.	VILLAR.	Odonto-stomatologie	BENOIT
id.	TINGAUD.	Urologie	LANGE.
id.	DEPAULIS.		

AGRÉGÉ LIBRE :

M. MAHON (Obstétrique)

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER.	Anatomie	CABANIÉ
Accouchements	CHASTRUSSE.	Cryptogamie	LAUBIE.
Puériculture	VERGER.	Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE.
id.	PÉRY.	Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie analytique	BABIN.
id.	COUSTOU.	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.
Obstétricie Sociale	MAHON		

Le Secrétaire Principal de la Faculté : M. ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR JOSEPH POUQUET

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

A MES PARENTS

En témoignage de ma reconnaissance et de ma filiale affection.

A MA FEMME

A MA PETITE FLORENCE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Docteur J. MOLINIER

Qui, après avoir été l'ami de notre grand-père, fut aussi fidèlement le nôtre.

A Monsieur le Professeur SIGALAS

Professeur de Zoologie et Parasitologie
Directeur de la Station biologique d'Arcachon
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction publique

Qui n'a cessé, tout au long de nos études, de nous manifester sa bienveillance et ses encouragements.

A Monsieur le Médecin Général de 2e classe GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Médaille de la Résistance

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Médecin des Hôpitaux de la Marine
Officier de la Légion d'Honneur
Officier d'Académie
Médaille d'argent de l'Education Physique

A NOS PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur NEUZIL

Maître de Conférences Agrégé

Monsieur le Professeur Agrégé J.-J. DUBARRY

Membre de la Société de Gastro-Entérologie

Médecin des Hôpitaux

Officier d'Académie

Monsieur le Professeur René SARIC

Professeur de Pathologie Générale et Expérimentale

Médecin des Hôpitaux

Son exemple nous a donné le goût d'une médecine intelligente et humaine.

Nous lui dédions ces quelques pages en témoignage de notre respectueuse admiration.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BROUSTET

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Officier de l'Instruction Publique

Dans son service, nous avons pu vivre quelques-unes des heures les plus prenantes de nos années d'études.

Il nous a donné l'idée de ce travail, et nous a ensuite conseillé avec une bienveillance souriante qui ne s'est jamais démentie.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

L'héparine est employée couramment en thérapeutique anti-coagulante depuis plusieurs années.

Mais sa voie d'introduction dans l'organisme, classiquement intra-veineuse, ne manque pas d'inconvénients ; aussi plusieurs auteurs ont-ils essayé d'utiliser d'autres voies d'apport : orale, perlinguale, sous-cutanée, intra-musculaire et plus récemment intra-dermique.

C'est l'emploi de l'héparine par voie intra-musculaire qui a retenu notre attention, et nous avons recherché si un traitement anticoagulant valable pouvait être ainsi obtenu.

Nous étudierons donc, après une rapide vue d'ensemble du problème et l'exposé des raisons qui ont motivé notre travail :

— la technique du traitement héparinique par voie intra-musculaire ;

— les observations de quelques malades ainsi traités ;

— les résultats obtenus et leur critique.

En préambule à toute étude sur la médication anticoagulante, il est classique de rappeler en un bref exposé les PRINCIPALES ÉTAPES DE LA COAGULATION SANGUINE.

La formation du caillot sanguin est due à la transformation du *fibrinogène* en *fibrine*, sous l'action de la *thrombine* ; celle-ci n'existe pas à l'état libre dans le plasma, mais provient elle-même de la scission d'une grosse molécule protéique, la *prothrombine*.

Ceci sous l'influence de la *thromboplastine* ; cette dernière existe dans les tissus, active d'emblée, mais peut se former également à partir de l'endothélium vasculaire lésé ou encore au contact de surfaces étrangères (verre...) qui, par la lyse plaquettaire qu'elles provoquent, activent une globuline du plasma, le tromboplastinogène, et le transforment en thromboplastine.

Ajoutons que l'action de la thromboplastine ne se produit qu'en présence de l'ion Ca ++ ; que, d'autre part, OWREN a mis en évidence un chaînon supplémentaire entre la thromboplastine et la prothrombine : la *proconvertine*, présente dans le plasma, transformée par la thromboplastine en *convertine*, qui agirait alors sur la prothrombine.

Enfin, il existe un système accélérateur de la coagulation : le sérum contient en effet une globuline, la *proaccélérine*, ou Ac. globuline de certains auteurs, qui se transforme en *accélérine* ; celle-ci, comme son nom l'indique, accélère la conversion de la prothrombine en thrombine, ce système étant mis en branle par la présence des premières traces de thrombine qui transforme la proaccélérine, inactive, en accélérine.

Ces notions sont figurées sur le schéma ci-contre où figurent de plus les FACTEURS INHIBANT LA COAGULATION.

L'*héparine* : elle intervient d'abord, par son effet *antithrombique*, d'une manière indirecte d'ailleurs, en activant

une anti-thrombine plasmatique (ou albumine X de QUICK, ou encore co-facteur plasmatique).

Elle intervient aussi par son effet *anti-prothrombique*, soit en se comportant comme une anti-prothrombine, soit

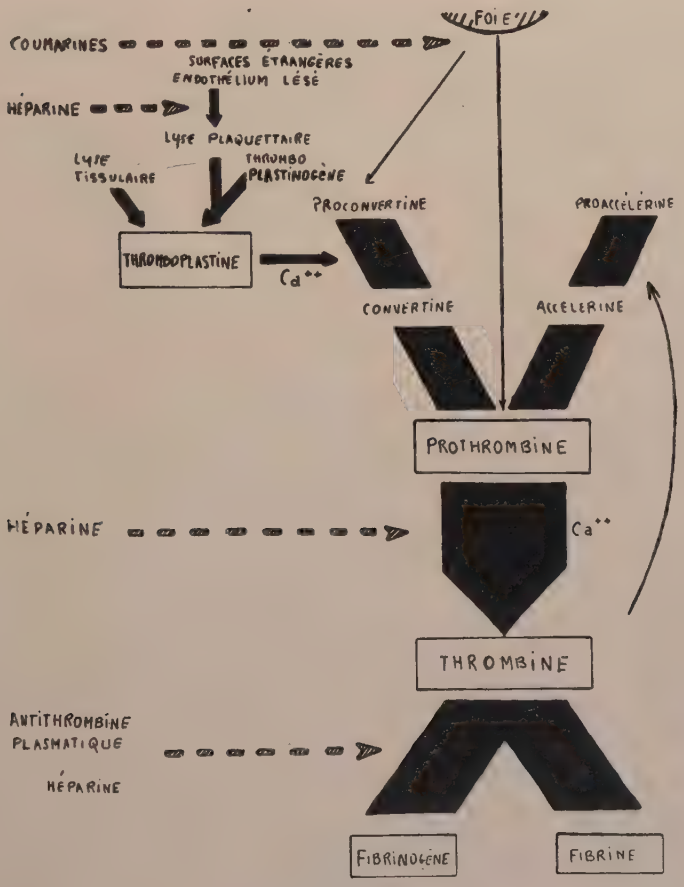

Schéma n° 11

NOTA. — A gauche sont représentés les facteurs inhibant la coagulation

comme une anti-thromboplastine ; à moins encore qu'elle ne présente ces deux propriétés à la fois. De toutes façons, elle a la particularité d'agir sur les deux temps de la coagulation ;

et c'est par son action anti-prothrombique que, contrairement à l'opinion classique, elle abaisse le taux de prothrombine du sang ; c'est l'opinion de FAVRE-GILLY, et nous l'avons vérifié au cours de nos travaux. L'héparine, enfin, *s'oppose à la lyse plaquettaire.*

Les *héparinoïdes de synthèse*, dont le mode d'action est analogue.

Les *coumarines* (dicoumarol et tromexane) se comportent comme des antivitaminiques K. La vitamine K, en effet, est indispensable à la synthèse de la prothrombine par le foie.

La *phényl indane dione*, dont l'activité est analogue à celle des coumarines.

Quels sont donc les AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS COMPARÉS DE CES DIVERSES MÉDICATIONS ANTICOAGULANTES?

Les *coumarines* ont le gros avantage de l'administration orale ; mais en raison de leur activité prolongée et de l'absence d'antidote, ils imposent une surveillance régulière du taux de la prothrombine sanguine. Ces dosages sont coûteux, nécessitent un laboratoire compétent, demandent des ponctions veineuses répétées, tous les deux jours en moyenne. Une surveillance stricte du malade est nécessaire, afin de dépister au plus tôt tout accident hémorragique, imposant aussitôt l'arrêt de la médication et la mise en œuvre d'un traitement approprié si l'on veut éviter des accidents graves. Pour toutes ces raisons, le traitement par les coumarines n'est guère possible qu'en clinique ou à proximité d'un bon laboratoire. C'est dire qu'il est inapplicable dans de nombreux cas, en particulier en clientèle rurale.

De la *phényl indane dione*, nous dirons peu de choses ; elle possède les mêmes avantages et inconvénients que les coumarines et, de plus, est moins bien tolérée par l'organisme (sécheresse de la bouche, polydipsie, polyurie).

Les *héparinoïdes de synthèse* : le seul produit commercialisé, sous le nom de « Thrombocid », a été étudié par FRILEUX ; il a donné lieu à des chocs ou à des manifestations d'intolérance. D'autre part. son pouvoir fibrinolytique compromet l'hémostase d'un foyer opératoire éventuel

Un autre produit à action héparinique, le « Tréburon », a été étudié par L. LÉGER. Il serait actif, en particulier par voie intra-musculaire ; mais ce produit est encore rare en France.

Dans l'état actuel de la thérapeutique, les héparinoïdes de synthèse n'ont donc pas retenu notre attention.

Reste l'*héparine* ; celle-ci entre dans le jeu harmonieux des différents facteurs, coagulants et anticoagulants, dont l'équilibre assure une crase sanguine normale. L'augmentation de l'héparinémie détruisant cet équilibre au profit des facteurs anti-coagulants provoquera donc une hypocoagulabilité sanguine ; elle mérite donc bien le nom d' « anti-coagulant physiologique ». Sa suppression ne provoquera pas d'hyper-coagulabilité réactionnelle. Son élimination rapide de l'organisme permet, en cas de surdosage, d'éviter ou de faire cesser à bref délai d'éventuels accidents hémorragiques. De plus, l'action neutralisante du sulfate de protamine est contre ceux-ci une excellente garantie. Ajoutons que le contrôle de l'effet anti-coagulant est simple et peu coûteux (mesure du temps de coagulation), que de plus, une fois le traitement amorcé, on peut envisager une surveillance assez discrète de ce dernier en raison de l'excellente tolérance de l'organisme à une héparinémie, même très élevée, lorsqu'il n'existe pas de cause locale de saignement ; ce qui n'est pas toujours le cas avec les coumarines (à qui l'on a reproché des hématuries, par exemple).

On a objecté le prix élevé des préparations actuelles ; mais la surveillance par des examens répétés d'un traitement par la tromexane n'est-elle pas aussi onéreuse?

Ajoutons enfin que l'héparine ne possède pas que le seul effet anti-coagulant : son action sur les protides (études de CHARGAFF), sur les lipo-protéines (GOFMAN), son rôle anti-exsudatif (DONZELOT et KAUFMAN), son action hyper-émiante et légèrement hypo-tensive, son action marquée sur l'angoisse des phlébitiques, lui ont valu d'être utilisée pour ces fins propres (traitement de l'angor en particulier). Nous n'étudierons ici que son pouvoir anti-coagulant, mais nous ne pouvions passer sous silence ces propriétés importantes à mettre à l'actif de l'héparine.

Mais, outre son prix élevé, l'héparine ne possède pas que des avantages. Ses INCONVÉNIENTS vont maintenant retenir notre attention.

CE SONT PRINCIPALEMENT CEUX DUS A L'INJECTION INTRA-VEINEUSE DE L'HÉPARINE.

Ce fut d'abord la seule voie utilisée. Et pourtant, ses inconvénients sont nombreux et variés :

— Elle nécessite, étant donné l'élimination rapide du produit, des injections répétées au cours de la journée : 4 à 6 environ, et plutôt 6, si l'on veut un traitement sûr. Ces multiples injections sont souvent mal acceptées par les malades, et elles exposent à des hématomes locaux, douloureux.

— Chez un malade gras, ou aux veines difficilement accessibles, le traitement ne peut parfois même pas être envisagé, ou doit être interrompu dès les premières piqûres, les veines n'étant plus praticables.

— Par ailleurs, l'emploi d'une perfusion continue, préférable semble-t-il en théorie et employée par les Canadiens, est difficilement réalisable au delà de 4 ou 5 jours de traitement, en raison de la mauvaise tolérance de l'anguille par les tissus.

— De toutes façons, un personnel médical nombreux et compétent est nécessaire, nuit et jour ; c'est dire la quasi

impossibilité de traiter ces malades en dehors du milieu hospitalier. C'est un traitement irréalisable par le seul médecin traitant.

— Enfin, les injections veineuses discontinues réalisent des alternances d'hypo-coagulabilité et d'hyper-coagulabilité, au moins relatives, qui sont peut-être plus nuisibles que l'absence de traitement. Mentionnons cependant que. pour BAUER, ces acmés d'hypo-coagulabilité sont au contraire un bon facteur thérapeutique ; pour MURRAY et les auteurs canadiens, par contre, d'aussi bons résultats sont obtenus en utilisant l'héparine par perfusion continue. Nous pensons, avec SOULIER et OLIVIER, que l'imprégnation continue de l'organisme est préférable.

— Et enfin nous allons nous étendre un peu plus longuement sur les *accidents* provoqués par l'héparine — mis à part les accidents de surdosage.

Ceux-ci ne sont évidemment pas l'apanage de la voie veineuse : il est probable que les mêmes accidents peuvent se produire avec toute autre voie d'apport, intra-musculaire par exemple. Mais leur brutalité est singulièrement accrue par la voie veineuse et leur gravité s'en trouve décuplée.

Nous allons citer quelques cas précis à propos desquels il est permis de se demander ce que vaut l'opinion généralement admise de l'innocuité de l'héparine. Ces quelques cas ne sont certainement pas les seuls, mais nous n'avons pas connaissance de la publication de cas analogues dans la littérature médicale.

1° M. V..., brightique, maladie d'Osler sur insuffisance aortique, reçoit à la suite d'une embolie artérielle (humérale), et après thrombectomie réalisée par le docteur G. DUBOURG, un traitement banal héparinique (300 mg. intra-veineux en 3 injections quotidiennes). Interruption de 36 heures environ pour transéat dans le service de cardiologie du Professeur BROUSTET ; à la reprise du traitement, le

malade fait dès la fin de la première injection de 100 mg. intra-veineux une véritable crise nitritoïde : vaso-dilatation périphérique intense, douleurs épigastriques en barre, angoisse, puis collapsus et mort, 20 minutes à peine après la fin de l'injection, malgré un traitement adrénalinique. A l'autopsie, tous les viscères sont congestionnés ; et on retrouve les lésions aortiques, rénales et la cicatrice d'un infarctus myocardique ancien.

2° M. X... (Dr Richard), infarctus du myocarde ; traitement héparinique intra-veineux banal ; présente le quatrième jour de petites réactions après les injections (malaise, frissons...) ; puis le cinquième jour, grand choc avec collapsus irréductible, entraînant la mort le septième jour.

3° Mme Y... (Dr Théodore), phlébite post-opératoire ; reçoit quelques injections d'héparine, mais pas de traitement suivi ; de retour chez elle surviennent, 5 ou 6 jours après, plusieurs grandes embolies pulmonaires ; l'héparine, abandonnée depuis 8 jours est reprise. La malade fait un grand choc (tremblement, collapsus) dès la première injection intra-veineuse ; guérison.

4° M. Z... (Dr Grondeau), phlébite succédant à une coagulation de varices, traitement à l'héparine (300 mg. I.V.) ; petite réaction le troisième jour, choc important le quatrième jour, guérison.

5° M. X..., clinique Bagatelle (Pr Broustet), infarctus du myocarde, reçoit un traitement au dicoumarol et on décide de faire deux fois par semaine des injections intra-veineuses d'héparine à petite dose ; ce malade n'en avait jamais reçu auparavant. Dès la première injection (50 mg.) choc important : frissons, angoisse, collapsus ; guérison.

6° M. C... (Dr Martre), arythmie complète, hémiplégie, reçoit un traitement de 400 puis 300 puis 200 mg. d'héparine I.V. par jour ; le troisième jour, une autre spécialité est utilisée ; et en cours d'injection se produit un malaise avec lipothymie, dyspnée, puis Cheynes-Stokes typique ; l'injection est néanmoins poursuivie, très lentement, et tout se calme en 4 ou 5 minutes. Même chose à l'injection suivante.

La première spécialité est alors reprise, et les mêmes troubles se reproduisent encore bien que très atténués, puis disparaissent peu à peu.

Ainsi, il semble bien que dans les quelques cas ci-dessus, l'héparine soit responsable des accidents survenus. Deux cas furent mortels. par collapsus irréductible, trois autres chocs purent être rattrapés, mais chaque fois, évidemment, le traitement héparinique fut arrêté. Le sixième cas, plus curieux, montre que, même sans qu'il y ait un véritable choc, l'héparine apporte dans l'organisme une perturbation notable et inquiétante.

Le *mécanisme des accidents* survenus dans les cinq premiers cas n'est pas évident : s'agit-il d'impuretés du produit dues à un défaut de préparation? L'allure clinique des troubles pourrait incliner à le penser (en particulier dans le premier cas où la vasodilatation intense. les douleurs abdominales; la dyspnée, la congestion des viscères à l'autopsie rappellent en tous points le choc anaphylactique expérimental). Il est en outre aisé d'imaginer que l'organisme se soit sensibilisé à des impuretés de nature protéinique, qui peuvent fort bien s'être glissées dans la préparation d'un produit obtenu à partir de poumons de bovidés. La survenue des accidents à la reprise d'un traitement interrompu quelques jours auparavant dans deux des cas cités, l'existence de quelques troubles (frissons, malaises...) à la suite des injections ayant précédé celle qui déclencha le choc dans deux autres de ces cas semble en faveur de cette hypothèse. Cependant. dans le cinquième cas, c'est à la première injection d'héparine, chez un sujet qui n'en avait pas reçu auparavant, qu'est survenu le choc : comment alors l'expliquer? Les accidents ont été déclenchés par des produits de marques différentes ; l'examen des flacons suspects, effectué, semble-t-il, avec toute la bonne foi désirable, n'a pas ailleurs rien révélé d'anormal dans leur composition. Il semble bien cependant que l'allure clinique des troubles évoque le plus souvent le

tableau du choc anaphylactique, avec même, dans le premier cas, celui de la grande crise nitritoïde ; mais le choc peut être dû, non à la présence d'impuretés, mais à la nature même du produit : l'héparine physiologique présente dans l'organisme est en effet un composé polymérisé formant une grosse molécule, alors que les préparations injectables du commerce sont seulement de petites molécules venant de la dépolymérisation du produit naturel ; ces molécules sont tout aussi actives que le produit polymérisé, mais par suite de leur petite taille, elles sont moins susceptibles de créer une sensibilisation. Mais il peut arriver que les préparations du commerce contiennent elles aussi le composé total, polymérisé, et c'est l'injection de cette grosse molécule qui peut être la cause du choc : soit par la sensibilisation due aux injections précédentes de grosses molécules, soit même dès la première injection d'un produit très voisin de l'héparine du sujet. Ce n'est là encore qu'une hypothèse, mais il serait sans doute intéressant de la vérifier.

Quoi qu'il en soit, la voie veineuse, si elle n'est pas responsable de la sensibilisation de l'organisme à des impuretés ou de tout autre façon, a l'inconvénient d'apporter à celui-ci une dose massive de produit et la réaction — anaphylactique ou autre — sera beaucoup plus brutale que si la même quantité de produit se déverse lentement dans le torrent circulatoire, par la voie intra-musculaire, par exemple.

Nous n'avons trouvé que peu d'échos de pareils accidents dans la littérature médicale : BONPARIS, dans sa thèse, signale « des accidents anaphylactiques avec l'héparine lors de reprises de traitement », mais il n'en a jamais observé ; il conseille néanmoins l'emploi des anti-histaminiques lorsqu'un traitement est repris après quelques semaines d'interruption. Il a eu cependant à trois reprises l'occasion d'observer des troubles mineurs (nausées, malaise général, température discrète) apparus le deuxième ou troisième jour du traitement et se produisant quelques heures après l'injec-

tion à laquelle ils paraissaient bien liés ; leur origine reste mystérieuse. FAVRE-GILLY signale deux ou trois chocs avec frisson et clocher thermique provoqués par le même flacon, et accuse l'impureté de certaines préparations ; il n'en reste pas moins frappé « par l'innocuité de cette substance pour l'organisme ». C. FRILEUX n'a rencontré que de très rares accidents, pour lui aussi dus à des impuretés.

Pour notre part, nous ne sommes pas aussi optimistes et pensons que les quelques cas cités doivent donner à réfléchir, d'autant plus que l'hypothèse d'impuretés dues à un défaut de préparation, et par conséquent auquel il doit être possible de remédier, n'est pas la seule ; si l'explication que nous avons suggérée plus haut est par la suite reconnue valable il sera alors intéressant de s'appliquer à obtenir des produits entièrement dépolymérisés. A l'heure actuelle. en tout cas, les produits mis à notre disposition dans le commerce ne répondent pas à cette exigence.

C'est une des principales raisons pour lesquelles nous avons cherché à utiliser la voie intra-musculaire, susceptible de réduire au minimum la fréquence et l'importance des accidents.

Notons que plusieurs auteurs se sont attachés au même problème et ont essayé d'introduire l'héparine dans l'organisme par toutes les voies possibles. La *voie orale* — ou plus exactement per-linguale — que LITWINS et WORZIMER dirent avoir utilisée avec succès en 1951, n'a pas, de l'avis de tous ceux qui essayèrent de l'utiliser depuis, justifié les espoirs mis en elle. La *voie sous-cutanée* est réputée pour être très douloureuse, plus douloureuse en tout cas que la voie intra-musculaire (OLIVIER). Si de petites doses d'héparine (50 milligrammes) sont bien tolérées — ceci est intéressant lorsque l'on veut utiliser l'héparine à dose métabolique — il n'en est plus de même avec des doses efficaces sur la coagulation.

Restait donc la *voie intra-musculaire* : séduisante au premier abord, par son administration pratique, remédiant aux principaux inconvénients de la voie veineuse, permettant d'employer l'héparine dont la supériorité propre sur les coumarines est indéniable, elle a donc retenu notre attention. Ajoutons qu'une littérature médicale abondante, mais contradictoire. ne nous permettait pas d'apprécier sainement sa valeur.

Aussi avons-nous essayé par nous-mêmes de répondre à cette question : UN TRAITEMENT ANTI-COAGULANT VALABLE PEUT-IL ETRE OBTENU PAR L'HÉPARINE EN INJECTIONS INTRA-MUSCULAIRES?

Précisons que nous entendons obtenir *en permanence* un état d'hypocoagulabilité sanguine, soit en pratique un élèvement *constant* du temps de coagulation au-dessus d'une certaine limite, c'est ce que nous définissons sous le terme de « traitement *valable* ». Ajoutons que certains auteurs n'estiment pas nécessaire l'obtention d'une telle constance dans l'action thérapeutique ; nous avons dit également pourquoi nous étions d'un avis contraire.

C'est aussi un TRAITEMENT SIMPLE, APPLICABLE EN CLIENTÈLE, même rurale, que nous nous sommes efforcés d'obtenir.

Ayant ainsi défini le but de nos travaux, c'est l'exposé de ceux-ci que nous allons vous faire maintenant.

LA TECHNIQUE DU TRAITEMENT PAR VOIE INTRA-MUSCULAIRE

Avant de traiter les malades mis à notre disposition par le Professeur BROUSTET dans son service de Cardiologie de l'Hôpital du Tondu, à Bordeaux, il nous a fallu :

— Opter pour une des préparations d'héparine actuellement utilisées ;

— Mettre au point une méthode de surveillance du traitement et d'évaluation de sa valeur anti-coagulante ;

— Fixer, en première approximation, les doses journalières et leur horaire d'injection ;

— Avertir les infirmières du service de la tâche qui les attendait, et des modalités d'application.

Deux *préparations spécialisées*, injectables par voie musculaire, sont utilisées actuellement en France : l'héparine-subtosan-procaïne et l'héparine concentrée ; ajoutons que l'héparine ordinaire peut également être injectée par cette voie ; c'est, paraît-il, ce qui se fait depuis plusieurs années dans certains services hospitaliers de Paris ; BAUER, qui l'a utilisée, rapporte de fréquentes douleurs aux points d'injections ; elle nous semble à priori moins intéressante que les préparations conçues spécialement pour la voie intramusculaire.

L'héparine-subtosan a suscité des travaux récents (thèse de BONPARIS, 1952) ; de plus, nombreux sont les praticiens qui répugnent à injecter, lorsqu'ils peuvent s'en dispenser,

des quantités, même minimes, de novocaïne ou de ses dérivés (en l'occurence procaïne), en raison d'intolérances individuelles assez fréquentes. Nous avons donc utilisé une héparine pure concentrée à 200 milligrammes par centimètre cube.

Quels *tests de l'activité anti-coagulante* du produit fallait-il employer? Le temps de QUICK donnant le taux de prothrombine du sang est classiquement sans valeur dans un traitement héparinique ; nous ne l'avons fait rechercher qu'occasionnellement à titre documentaire.

Le test à l'héparine de SOULIER est pour DONZELOT, KAUFMAN et NABIL capital pour « apprécier l'équilibre entre les facteurs coagulants et anti-coagulants du sang » ; mais la technique en est délicate, le prix coûteux ; comme le taux de prothrombine, il ne peut guère être utilisé qu'en milieu hospitalier.

Le dosage de l'héparine dans le sang n'est pas non plus aisément praticable.

Il nous restait donc, avec toutes ses imperfections, mais sa réalisation facile, *la mesure du temps de coagulation.* Là encore, de nombreuses méthodes à tendance scientifique — ou plutôt à prétention — ont été proposées. Nous pensons, pour notre part, que pour une mesure qui n'a qu'une valeur comparative et qui doit rester simple et réalisable par tous, infirmières, voire même malade, en clientèle, rien ne vaut la vieille méthode de LEE et WHITE, à quelques simplifications près. La méthode de la « seringue » nous a en particulier semblé trop subjective : il nous paraît très difficile de faire préciser exactement l'instant où le sang est coagulé ; les erreurs d'interprétation d'un opérateur à un autre sont considérables.

Nous rappellerons ici la méthode que nous avons utilisée et fait utiliser aux infirmières du service :

1° Prélèvement de 2 à 3 centimètres cubes de sang par ponction veineuse franche en évitant les bulles d'air (ne pas choisir une aiguille trop fine) ;

2° Détacher l'aiguille de la seringue et verser 1 cc. de sang dans un tube genre tube à hémolyse (11 à 13 mm. de diamètre environ) ;

3° Surveiller la coagulation en inclinant le tube (à 45° environ) toutes les minutes pendant les vingt premières minutes, toutes les cinq minutes ensuite ; c'est là le point sur lequel nous insistons : il ne faut pas « oublier » le tube pendant plusieurs minutes sans l'incliner, et la fréquence des inclinaisons, par mise en contact des plaquettes et des parois de verre, influe notablement sur le temps de coagulation ; à titre indicatif, notons que LEE et WHITE, qui mirent au point leur méthode en inclinant le tube toutes les trente secondes, trouvaient un temps de coagulation de six minutes chez les sujets normaux, contre dix minutes environ avec notre méthode et seize à dix-huit minutes si le tube est laissé au repos un quart d'heure. C'est dire l'importance de veiller à ce que le tube soit bien incliné en moyenne une fois par minute ; des inclinaisons trop fréquentes diminuent le temps de coagulation et *vice versa*.

4° La coagulation est obtenue quand le tube peut être retourné sans que le sang s'écoule ; c'est là un critère facile à saisir et qui ne souffre pas de discussion.

5° Le temps de coagulation est compris entre l'instant de la piqûre et celui où l'on peut retourner le tube.

6° Chez les sujets normaux, le temps de coagulation est égal à dix minutes ; mais il peut être considéré comme normal de huit à quinze minutes, suivant les individus ou l'application plus ou moins correcte de la méthode : il arrive fréquemment que le tube soit « oublié » pendant deux ou trois minutes... ; ce sont là des erreurs en quelque sorte

« physiologiques » et qui, en tout cas, ne perturbent pas les résultats hors des limites fixées plus haut.

7° Les tubes employés doivent être secs et propres ; si l'on ne dispose pas de tube à hémolyse, on peut employer un tube à essais (diamètre un peu plus grand : 15 mm. environ), que l'on remplit alors de 2 cc. de sang ; les résultats sont sensiblement les mêmes.

L'erreur due aux différences de température est pratiquement négligeable, sous nos climats et dans une chambre de malade.

Lorsque le temps de coagulation est notablement augmenté (au-dessus de vingt minutes), il est inutile de rechercher une approximation supérieure à cinq minutes ; c'est la raison pour laquelle nous n'inclinons le tube que toutes les cinq minutes (*mais d'une manière régulière*), estimant qu'il y a peu de différence entre des temps de coagulation de 45 et 50 minutes par exemple (en supposant que la coagulation se soit effectuée entre ces deux examens successifs) et que d'un point de vue pratique il importe peu de savoir que la coagulation s'est produite à 47 minutes et non à 50, chiffre qui sera finalement retenu. Il serait fastidieux et difficilement applicable d'incliner patiemment un tube pendant trois quarts d'heure, et nous doutons fort que le rythme régulier d'inclinaison du tube, sur lequel nous insistons, soit alors observé.

C'est l'existence dans les traitements héparíniques de temps de coagulation de cet ordre qui rend absolument illusoire la méthode de mesure sur lame avec une goutte de sang (au demeurant concevable en tant que méthode de comparaison) car le sang, s'il ne coagule pas, se dessèche.

De même, nous ne voyons pas l'intérêt de la méthode employée par Cl. OLIVIER dans le service du Professeur MONDOR à la Salpêtrière : le sang est réparti dans trois tubes à hémolyse et une fois la coagulation obtenue dans le

premier tube (que l'on incline toutes les minutes), on procède de la même façon avec le deuxième tube en l'inclinant toutes les trente secondes, puis même chose avec le troisième, et c'est le temps de coagulation du troisième tube qui est retenu ; il nous semble qu'il y a là une complication un peu inutile, ayant pour plus claire conséquence d'allonger le temps de coagulation — et donc les manœuvres — chez les sujets normaux à dix-neuf minutes environ (nous avons expliqué plus haut pourquoi). Le surcroit de précision ainsi obtenu ne vaut pas selon nous les complications et le temps supplémentaire apportés à une méthode qui doit avant tout rester simple. Si l'on désire malgré tout plus de sécurité dans les résultats, on peut très facilement effectuer les manœuvres décrites par nous sur deux ou trois tubes à la fois, et prendre le résultat moyen ; ceci au moins ne rallonge pas la méthode.

Celle-ci mise au point — et nous n'estimons pas inutile d'en avoir bien précisé les détails, *quel temps de coagulation faudra-t-il s'attacher à obtenir pour pouvoir parler de traitement efficace*? La confrontation des résultats avec la clinique peut seule trancher le débat, et plusieurs auteurs, forts de leur expérience, estiment nécessaire de doubler ou tripler le temps de coagulation normal. Mais nos contrôles portent sur du sang prélevé avant une nouvelle injection du produit, par conséquent « en fin de course » de l'injection précédente, et l'obtention d'un temps de coagulation de vingt minutes (minimum) nous a semblé suffisante.

Quelles doses employer? Il est difficile de se décider à priori, la sensibilité de chaque malade étant sans doute différente, en fonction de son poids en particulier ; divers auteurs s'accordent en tout cas sur des doses comparables à celles injectées par voie intra-veineuse, parfois un peu plus fortes (Stats et Neuhoff, Baker, Warren et Belko, C. Frileux, Olivier).

Mais il y a en tout cas une limite supérieure que nous nous sommes interdits de dépasser : 150 milligrammes par injection, en raison des troubles locaux qui s'étaient produits à plusieurs reprises dans le service, avant le début de notre travail, avec des doses de 200 milligrammes par injection : hématomes volumineux nécessitant une intervention locale dans trois cas au moins ; de tels troubles ne s'étant pas produits avec des doses moindres, de 150 milligrammes, c'est cette dernière qui fut retenue comme dose maximum pour une injection.

Il fut donc pratiqué deux injections quotidiennes, à 8 heures et 20 heures, de 150 milligrammes chacune, chez tous nos malades (adultes de poids avoisinant 60 kilogs), soit la dose journalière de 300 milligrammes ; ceci au moins pour débuter, nous réservant par la suite et en fonction des résultats, soit de diminuer les doses ou le nombre des injections, soit de passer à trois injections de 150 milligrammes, mais de toutes façons en ne dépassant pas la dose maximum par injection.

Faut-il conserver le *lieu d'injection* classique dans la fesse ? C'est ce que préconisent la plupart des auteurs, et c'est ce que nous avons fait ; cependant l'injection dans la face antéro-externe de la cuisse étant recommandée par GORDON ABRAHAMS et par PUNDEL (qui préfère cette voie qui, selon lui, évite les troubles de compression), nous l'avons essayée dans quelques cas.

Enfin, en raison des recommandations de nombreux auteurs, les infirmières chargées des injections furent averties de la *technique rigoureuse* qu'il y avait lieu d'appliquer : injection lente, avec aiguille très fine, en aspirant pour vérifier que l'on ne se trouve pas dans un vaisseau ; en pratique, d'ailleurs, ce furent seulement trois infirmières diplômées, deux d'entre elles étant des cheftaines de salle, qui pratiquèrent les injections. Certains ont même demandé que les piqûres fussent faites par le personnel médical

lui-même : c'est supprimer une grande partie de l'intérêt de la méthode en immobilisant soir et matin le médecin traitant auprès de son client.

Disons enfin que les malades que nous eûmes à traiter furent tous des cardiaques (angor, troubles du rythme, infarctus du myocarde) qui ne présentaient pas de tares et dont l'état général était bon, compte tenu évidemment de leur affection. Ce sont les observations ainsi réalisées que nous allons maintenant examiner.

LES OBSERVATIONS QUE NOUS AVONS RECUEILLIES

Pour la bonne compréhension des graphiques que nous avons établis, disons tout d'abord que ceux-ci sont de deux ordres : les uns étudient l'évolution du temps de coagulation en fonction du temps, en heures, au cours d'une même journée, après une injection matinale de 150 milligrammes d'héparine concentrée ; les autres suivent l'évolution du temps de coagulation effectué matin et soir avant chaque nouvelle injection d'héparine, et ceci tout au long du traitement. Sur ces derniers, nous avons mentionné les doses d'héparine injectées par jour, ainsi que les modifications du taux de prothrombine et du test à l'héparine : celui-ci est figuré sous la forme d'un petit rectangle sur lequel sont grossièrement rapportées les courbes de coagulation du sujet et du témoin pour les concentrations croissantes en héparine (celle du malade est en trait plein, celle du témoin en pointillé). Les chiffres mentionnés sont ceux correspondant à l'adjonction d'une unité d'héparine.

Voici quelques abréviations :

TC : temps de coagulation.
Tx. Pr. : taux de prothrombine.
IM : intra-musculaire.
ID : intra-dermique.
mg. : milligramme.

Sur tous nos graphiques enfin, une bande hachurée horizontale correspond au TC normal, compris entre 8 et 15 minutes avec notre méthode.

Observation I

M. S... (Roger), 48 ans. — Flutter, insuffisance cardiaque.

Le malade entre dans le service pour réduction de son flutter par digitale et quinidine ; un traitement anti-coagulant est institué afin d'éviter les complications thrombo-emboliques pouvant éventuellement survenir au cours de cette réduction.

Traitement anti-coagulant. — 150 mg. matin et soir I.M. Le malade présente dès les premières injections quelques douleurs locales. Les résultats anti-coagulants sont très insuffisants : le T.C. suivi à plusieurs reprises au cours des deux premières journées montre un retour à la normale à la cinquième heure.

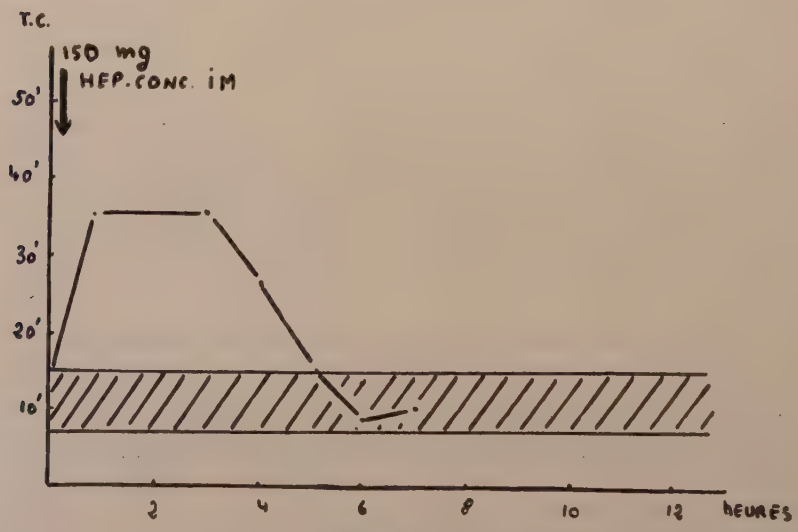

Schéma n° 1

Évolution du T. C. pour la première journée du traitement

On décide dans ces conditions, et c'est le seul cas où nous ayons dépassé les doses maximum que nous nous étions fixées, d'administrer 200 mg. matin et soir. Le T.C. n'a pas été suivi matin et soir chez ce malade, mais trois tests à l'héparine donnent des élévations satisfaisantes de la coagulation du malade sur celle du témoin, alors que le taux de prothrombine tombe à 73 et même à 50 %. Mais le

douzième jour, les douleurs locales devenant intenables, on cesse le traitement et passe aux coumarines.

En conclusion. — *Traitement satisfaisant*, mais à 400 mg. par jour seulement ; nettement insuffisant à 300 mg.

Etat local mauvais.

Le *résultat clinique* a été *satisfaisant* : il n'y a pas eu de complications thrombo-emboliques. Mais le traitement n'a pu être poursuivi assez longtemps pour qu'il puisse être considéré comme pleinement satisfaisant.

Observation II

M. D... (Celso), 58 ans. — Angor d'effort.

Le malade entre dans le service pour traitement anticoagulant, en raison de la fréquence de ses crises qui lui interdisent toute activité et que la trinitrine est insuffisante à réduire.

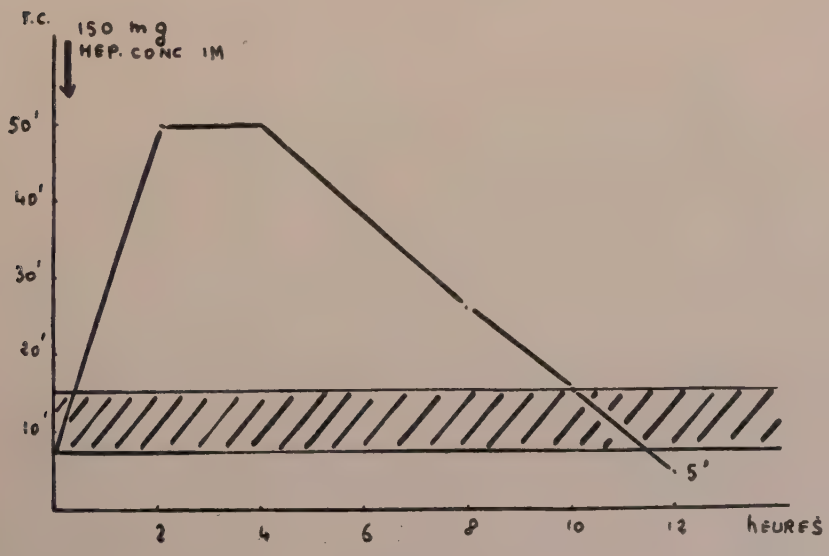

Schéma n° 2

Évolution du T. C. durant la quatrième journée du traitement (cas n° 2)

Traitement anti-coagulant. — 150 mg. I.M. matin et soir. L'évolution du T.C. au cours de la journée fut suivie à trois reprises, les 4e, 11e et 17e jour du traitement : les trois courbes, analogues, montrent un retour à la normale du T.C. vers la 10e heure.

Le T.C. de contrôle effectué matin et soir est insuffisant jusqu'au 12e jour, et marque alors une assez nette amélioration sans que rien soit changé par ailleurs dans le mode de vie ni le traitement du malade; les échantillons d'héparine font partie du même lot ; les tests à l'héparine et le taux de prothrombine subissent alors en gros, une modification dans le même sens.

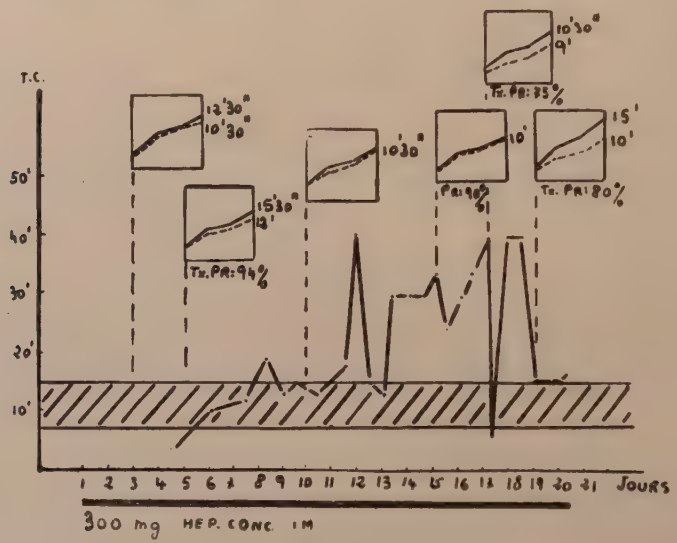

Schéma n° 3

Graphique du traitement de M. D... (cas n° 2)

Mais le 20e jour du traitement, à la suite d'une injection faite par une infirmière non diplômée (ce fut la seule fois), le malade ressent une très vive douleur locale, avec induration, à tel point qu'il refuse les injections suivantes et que l'on cesse le traitement.

En conclusion. — Le *traitement anticoagulant*, très irrégulier, doit, malgré de meilleurs résultats vers la fin, être considéré comme *insuffisant*.

L'*état local* peut être considéré comme *bon*, avec cette réserve que c'est cependant une injection douloureuse qui a motivé l'arrêt du traitement ; celui-ci a donc duré trois semaines ce qui est quand même appréciable.

Le *résultat clinique* a été *satisfaisant* : le malade — fait notable — a d'ailleurs été soulagé dès les premiers jours du traitement, alors que celui-ci était insuffisant pour assurer une hypocoagulabilité constante. Celle-ci obtenue, les crises ont d'ailleurs entièrement disparu (dernière crise : le dixième jour ; traitement satisfaisant à partir du onzième). Il est très probable que l'héparine a dans ce cas agi par ses propriétés métabolisantes et non tellement par son action anti-coagulante.

Aussi ne tiendrons-nous pas compte du résultat clinique et du point de vue anti-coagulant qui seul nous intéresse nous ne pourrons considérer ce cas comme pleinement satisfaisant : les réserves faites sur l'état local et surtout l'inconstance du traitement inefficace pendant dix jours, nous l'interdisent.

Observation III

Mme R..., 71 ans. — Hypertension, angor d'effort.

La malade entre dans le service pour traitement anticoagulant par l'héparine, en raison de la fréquence de ses crises qui lui interdisent toute activité.

Traitement anti-coagulant. — 150 mg. I.M. matin et soir. L'état local restera parfait tout au long du traitement, pendant 17 jours.

On peut voir sur le graphique ci-après que le traitement devient efficace à partir du 5^{e} jour ; à tel point que le 8^{e} jour au soir, devant un temps de coagulation d'une heure, l'injection suivante est ramenée à 75 mg., puis quelques jours après portée à 100 mg. ; le T.C. suit assez fidèlement les modifications thérapeutiques.

Le traitement sera arrêté le 17^{e} jour, car la malade se plaint de la multiplication de ses crises (en réalité, l'héparine n'était pas responsable de cette aggravation, et la malade reconnaît quelques jours plus

tard que celle-ci a exactement coïncidé avec un traitement concommitant par la trinitrine-retard).

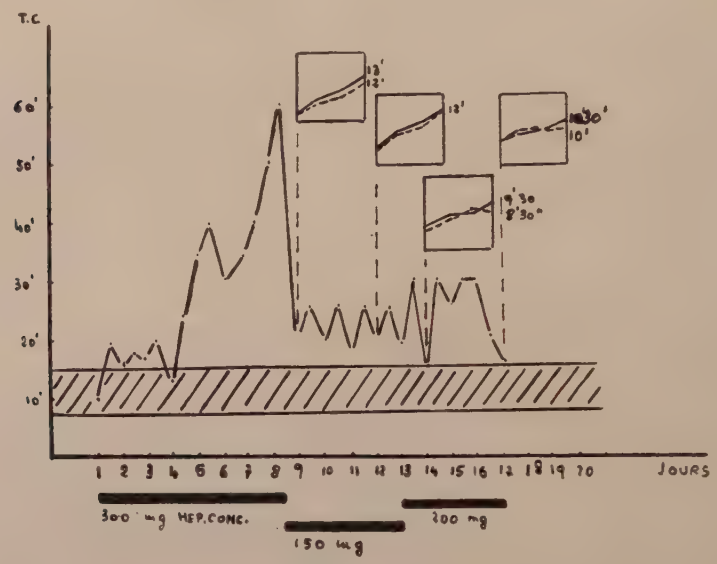

Schéma nº 4

Graphique du traitement de Mme R... (cas nº 3)

En conclusion. — *Traitement anti-coagulant satisfaisant. Etat local bon.*

Résultat clinique nul : pas d'amélioration de son état. Néanmoins, comme nous l'avons expliqué pour le cas nº 2, et du point de vue traitement anti-coagulant qui nous intéresse seul, ce cas peut être considéré comme *pleinement satisfaisant.*

Observation IV.

M. L..., 56 ans. — Fibrillation auriculaire isolée.

Ce malade reçoit un traitement anticoagulant pour le préserver de complications emboliques éventuelles, pouvant survenir au cours de la réduction de sa fibrillation par la digitale.

Traitement anti-coagulant. — 150 mg. I.M. matin et soir. Dès les premières injections, le malade ressent des douleurs vives aux points d'injection. Le traitement se montre, d'autre part, totalement insuffisant. Il sera pour ces deux raisons arrêté le 4e jour. Voici les T.C. obtenus matin et soir avant chaque nouvelle injection : 9 mn., 15 mn. 15 mn., 12 mn., 12 mn., 35 mn.

Nous reproduisons ci-dessous l'évolution du T.C. au cours de la 1re journée de traitement.

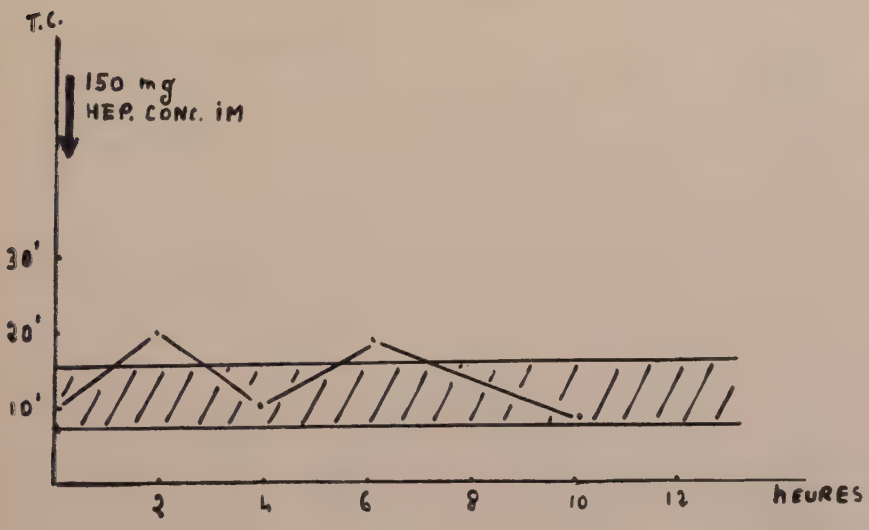

Schéma nº 5

Notons qu'en raison des mauvais résultats obtenus, ce malade ne reçut ni digitale ni quinidine pendant cette période, et que l'absence d'efficacité du traitement anti-coagulant ne peut être mise sur le compte de ces médicaments.

En conclusion. — *Traitement anti-coagulant insuffisant.*

Etat local mauvais.

Le *résultat clinique* ne saurait être apprécié ici, le traitement de réduction de la fibrillation n'ayant pas été mis en jeu en raison même de l'insuffisance de notre traitement anti-coagulant.

Observation V

M. L... (Louis), 53 ans. — Flutter auriculaire 2-1.

Le malade entre dans le service pour réduction de son flutter par la digitale et la quinidine ; le traitement anti-coagulant a pour but d'éviter des complications éventuelles d'ordre embolique au cours de cette réduction.

Traitement anti-coagulant. — 150 mg. I.M. matin et soir. La douleur locale aux points d'injection d'abord légère, ira croissant au point de faire cesser le traitement le 7e jour. Ce qui est d'autant plus regrettable que celui-ci s'avérait efficace : le T.C. avant chaque injection oscille entre 20 mn. et 25 mn., un test à l'héparine le 5e jour donne 11 mn. au malade contre 9 mn. au témoin, alors que le taux de prothrombine est à 25 %.

Voici ci-dessous l'évolution du T.C. au cours de la 5e journée du traitement.

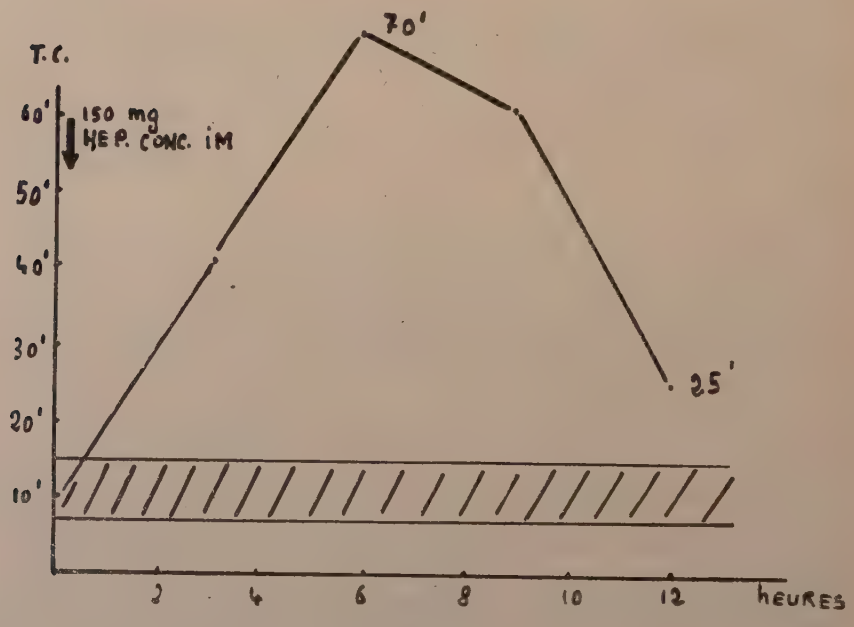

Schéma n° 6

En conclusion. — *Traitement anti-coagulant satisfaisant.*

Etat local mauvais.

Résultat clinique satisfaisant : il n'y a pas eu de complications emboliques.

Les complications locales interdisent de considérer ce cas comme pleinement satisfaisant.

Observation VI

Mme R... (Claire), 75 ans. — Fibrillation auriculaire, tachy-arythmie paroxystique. Elle entre pour réduction de son arythmie par la digitale ; le traitement anti-coagulant a pour but de préserver la malade d'éventuelles complications emboliques.

Traitement anti-coagulant. — 150 mg. I.M. matin et soir. L'état local est bon. Les résultats anti-coagulants aussi.

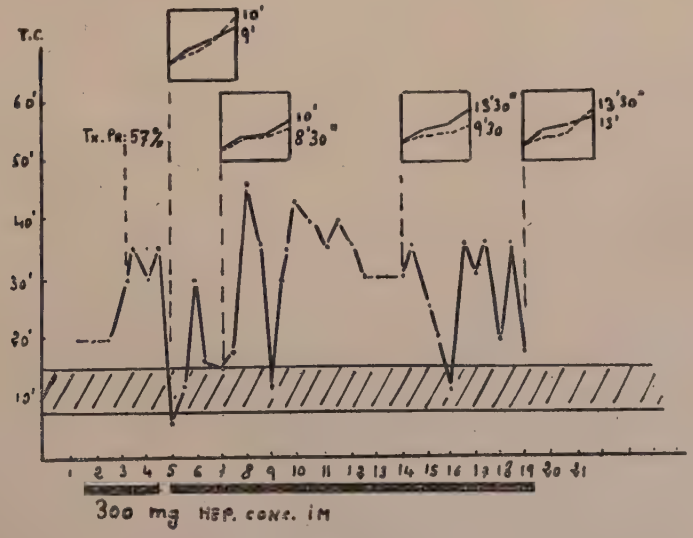

Schéma n° 7

Graphique du traitement de Mme R... (cas n° 6)

On peut remarquer quelques flèches d'hyper-coagulabilité : le 5e jour, par suite de l'oubli de l'injection de la veille au soir (il est

intéressant de noter que le test à l'héparine a subi lui aussi un fléchissement passager) ; les 9e et 16e jours, sans explications valables.

Mais le 19e jour les douleurs locales, déjà nettes depuis quelques jours, obligent à cesser le traitement et à employer les coumarines, alors que l'arythmie n'est pas encore réduite.

En conclusion. — *Traitement anti-coagulant satisfaisant.*

Etat local bon.

Résultat clinique satisfaisant : il n'y a pas eu de complications emboliques.

Bien que les complications locales aient conduit à cesser le traitement, celui-ci ayant duré près de trois semaines peut être considéré comme *pleinement satisfaisant.*

Observation VII

Mme S... (Marie), 66 ans. — Insuffisance cardiaque avec tachycardie ; palpitations d'effort ; infarctus du myocarde ?

Cette malade, suspecte d'infarctus du myocarde et en insuffisance cardiaque, doit recevoir un traitement anti-coagulant.

Traitement anti-coagulant. — 150 mg. I.M. matin et soir. Dès les premières injections surviennent de vives douleurs locales, qui conduisent à cesser le traitement le 4e jour et à passer aux coumarines. Le traitement anti-coagulant était d'ailleurs très insuffisant : voici les valeurs du T.C. effectué avant chaque injection : 10 mn., 25 mn., 25 mn., 14 mn., 11 mn., 30 mn.

En conclusion. — *Traitement anti-coagulant insuffisant.*

Etat local mauvais.

Le *résultat clinique* ne peut être évalué, le traitement ayant été trop court.

Observation VIII

Mme P... (Elvire), 66 ans. — Infarctus du myocarde.

Cette malade était dans le service depuis un mois, en traitement par les coumarines ; devant la persistance des douleurs précordiales, on décide d'essayer un traitement anti-coagulant par l'héparine.

Traitement anti-coagulant. — 150 mg. I.M. matin et soir. Voici quelques T.C. observés avant les injections bi-quotidiennes du produit : 10 mn., 15 mn., 25 mn., 25 mn., 16 mn., 12 mn., 25 mn. Mais des douleurs locales très vives avec ecchymoses étendues descendant sur les cuisses (début d'hématomes même) font leur apparition dès le premier jour ; en raison de ces troubles, on arrête le traitement le 5e jour et on reprend les coumarines.

En conclusion. — *Traitement anti-coagulant* difficile à évaluer : le traitement n'a pu être poursuivi assez longtemps, mais les TC observés sont peu élevés dans l'ensemble et assez irréguliers ; aussi pensons-nous qu'il faille le considérer comme *insuffisant.*

Etat local mauvais.

Le *résultat clinique* est lui aussi difficile à évaluer, pour les mêmes raisons que ci-dessus ; il n'y a eu cependant aucune diminution sensible du nombre et de l'intensité des crises douloureuses ; nous conclurons à un résultat *nul.*

Observation IX

M. L... (Jean), 54 ans. — Infarctus du myocarde.

Ce malade a fait un infarctus du myocarde assez atypique, avec douleurs peu intenses, état général peu touché, qui fut suivi d'une dissociation auriculo-ventriculaire d'ailleurs passagère ; il entre dans le service pour traitement de son infarctus, en particulier par l'héparine.

Traitement anti-coagulant. — 150 mg. I.M. matin et soir. L'état local est bon ; cependant, le 19e jour, légère douleur au point d'injection, qui cède aux pansements humides. Le T.C. se maintient aux environs de 30 mn. — toujours avant chaque nouvelle injection. Cependant, à 9 reprises, sur 54 examens au total, il redescend au-dessous de 20 mn. (soit une fois sur six) ; ces résultats sont très convenables cependant.

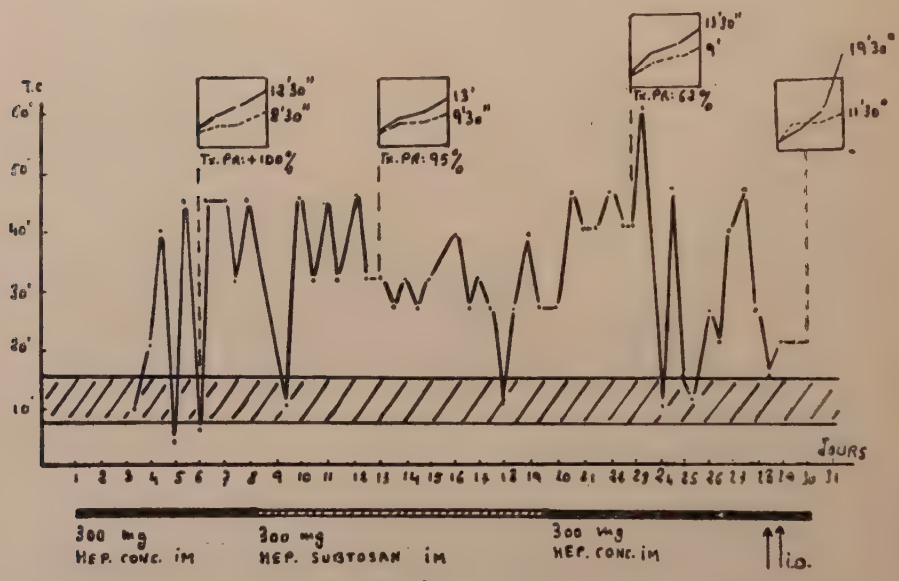

Schéma n° 9

Graphique du traitement de M. L,.. (cas n° 9)

Notons que tests à l'héparine et taux de prothrombine sont modifiés également vers l'hypocoagulabilité.

L'héparine-subtosan a été — pour des raisons d'approvisionnement — substituée à l'héparine concentrée, du 8e au 20e jour, sans modifications appréciables à aucun point de vue.

Le 29e jour, à la suite d'une douleur vive au point d'injection, on remplace l'injection intra-musculaire par une injection de la même dose *intra-dermique* ; deux injections furent ainsi pratiquées : pour l'une, la totalité de la dose (3/4 de cc.) fut injectée au même point de piqûre ; pour l'autre, en deux points différents. Ces deux injections

furent très douloureuses, mais pendant quelques minutes seulement ; secondairement, il n'y eut ni douleurs ni accidents hémorragiques locaux ; le résultat anti-coagulant fut analogue à celui obtenu par voie I.M. Mais quelques heures après la première injection I.D. apparurent au point d'injection des phénomènes locaux de sensibilisation : placard de type urticarien de la taille d'une paume de main.

Même chose après la deuxième injection I.D. Ces phénomènes cédèrent rapidement dès que l'on employa des anti-histaminiques généraux et locaux.

On essaya alors de reprendre la voie I.M., mais les douleurs locales furent très vives à nouveau. Aussi, le malade ayant été traité depuis un mois et son état étant satisfaisant, le traitement est-il arrêté le 30e jour.

En conclusion. — *Traitement anti-coagulant satisfaisant.*

Etat local bon, bien que ce soit cependant en raison des douleurs locales que le traitement fut arrêté ; mais il nous a donné satisfaction pendant un mois.

Résultat clinique satisfaisant : très bonne évolution de l'infarctus.

Ce cas peut être considéré comme *pleinement satisfaisant*.

Observation X

M. D... (Julien), 55 ans. — Infarctus du myocarde il y a deux ans ; algies précordiales d'effort devenant subintrantes. Entre dans le service pour traitement anti-coagulant.

Traitement anti-coagulant. — 150 mg. I.M. matin et soir. L'état local est parfait. Mais le traitement ne modifie pratiquement pas le T.C. ; un test à l'héparine donne même 10 mn. au malade contre 11 mn. 30 sec. au témoin. Aussi le traitement est-il arrêté le 6e jour en raison de son insuffisance manifeste.

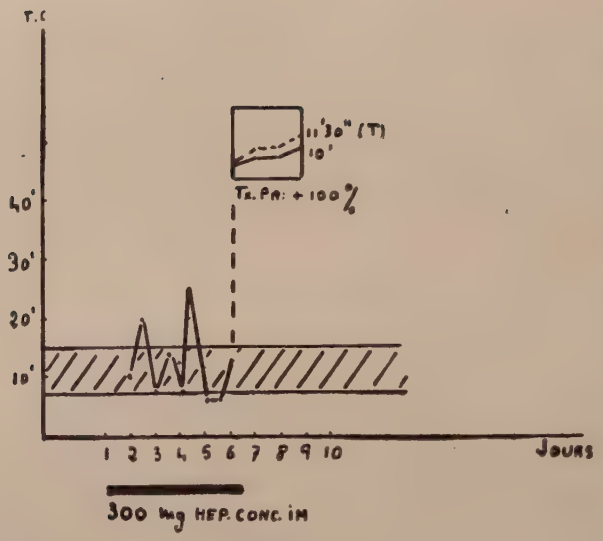

Schéma n° 10

Graphique du traitement de M. D... (cas n° 10)

En conclusion. — *Traitement anti-coagulant insuffisant. Etat local bon.*

Résultat clinique nul : aucune diminution de l'intensité ni de la fréquence des crises douloureuses.

LES RÉSULTATS DU TRAITEMENT ET LEUR CRITIQUE

Avant d'aborder les points particulièrement intéressants de la valeur anti-coagulante du traitement et de la tolérance locale aux injections, précisons que sur les dix malades traités aucun n'a présenté de *troubles généraux* dus à l'héparine, d'ordre anaphylactique en particulier (frissons, chocs...).

Il n'y a pas eu non plus d'*accidents hémorragiques*, et ceci malgré des temps de coagulation souvent très élevés : parfois de une heure en « fin de course », une fois même au-dessus de trois heures (sang dit incoagulable) ; cela nous amène à étudier la *forme de la courbe* des temps de coagulation en fonction du temps au cours de la journée. Nous avons réuni quelques-unes de ces courbes, effectuées chez des malades différents, sur le schéma ci-dessous.

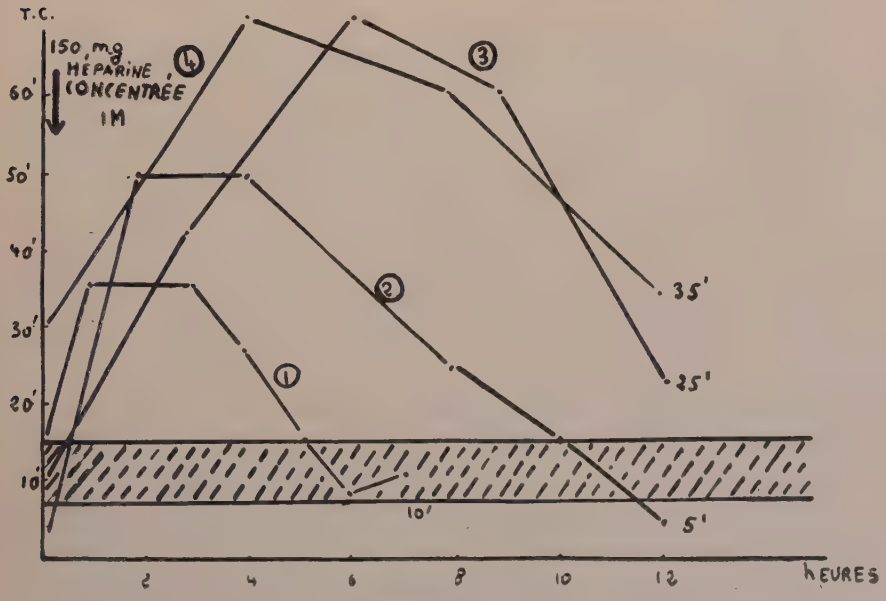

Schéma n.° 12

Ces courbes affectent toutes une forme en dôme, légèrement aplati au sommet, de sorte que l'on peut parler de plateau ; on peut définir pour chaque injection la *durée utile* comme le temps, compté à partir de l'heure d'injection, pendant lequel le temps de coagulation se maintient au-dessus de vingt minutes (limite minimum en fin de course d'une injection, pour assurer un traitement efficace). Cette durée utile est de quatre heures et neuf heures respectivement pour les courbes 1 et 2, le traitement est donc dans ces deux cas insuffisants ; pour remédier à cela, il faudrait, puisque nous nous sommes interdit d'augmenter la dose de chaque injection, multiplier celles-ci, et injecter 150 mg. toutes les quatre heures dans le cas de la courbe n° 1, toutes les neuf heures dans le cas de la courbe n° 2 ; c'est supprimer une grande part de l'intérêt du traitement, car outre les incidents locaux qui seront ainsi multipliés, le malade va se trouver assujetti à un rythme d'injection tel que le traitement à domicile sera une fois encore à peu près impossible.

Pour les courbes 3 et 4, par contre, la durée utile est supérieure à douze heures (quatorze heures environ) et le traitement est satisfaisant.

L'étude du *plateau* montre que celui-ci se situe pour les courbes 3 et 4 à soixante minutes environ. Les courbes que nous avons réalisées au cours de la journée ne nous ont malheureusement pas laissé de temps de coagulation « résiduel » supérieur à trente-cinq minutes, et c'est dommage car nous aurions aimé savoir à quelle hauteur pouvait monter le plateau. Nous pouvons cependant noter que les quatre courbes ci-dessus sont de formes à peu près semblables et en déduire, du fait de cette similitude, que pour un temps de coagulation résiduel de quarante-cinq minutes (chiffre fréquemment rencontré), le plateau se situerait à soixante-quinze minutes, et pour un temps de coagulation résiduel d'une heure, à un peu plus d'une heure et demie. Mais ces chiffres, obtenus par extrapolation, n'ont qu'une

valeur indicative. Ils sont, en tout cas, à rapprocher du fait qu'aucun accident hémorragique n'a été observé au cours de nos travaux.

*
* *

Abordons maintenant les *résultats d'ensemble du traitement*. Sur dix cas, nous relevons schématiquement :

— Traitement anticoagulant : satisfaisant, 5 cas ;
insuffisant, 5 cas.

— Etat local : bon, 5 cas ;
mauvais, 5 cas.

Mais il convient d'ajouter aussitôt qu'un traitemant anticoagulant plus satisfaisant aurait peut-être été obtenu dans un plus grand nombre de cas en élevant les doses ou en multipliant les injections ; cette dernière solution, applicable en service hospitalier, ne l'est guère en clientèle ; notre but étant la mise au point d'un traitement simple, réalisable par le seul médecin traitant, nous l'avons écartée. D'autre part, le pourcentage des troubles locaux interdisant le traitement, déjà élevé (50 %), aurait crû dans des proportions plus grandes encore si nous avions dépassé la dose maximum de 150 milligrammes par injection ; nous avons délibérément préféré éviter à nos malades, autant que possible, douleurs et hématomes, en sacrifiant le résultat thérapeutique et en abandonnant l'héparine au profit des coumarines.

Reprenons donc les résultats globaux : nous voyons qu'il y a uniquement trois malades chez lesquels le traitement a pu être poursuivi sans incidents et avec satisfaction, donc fait important, 30 % *seulement de résultats favorables*, 70 % des malades ayant présenté soit des troubles locaux interdisant la poursuite du traitement, soit des résultats insuffisants, soit ces deux éventualités à la fois.

Notons enfin que parmi les trois malades ayant donné satisfaction, deux ont cependant présenté des douleurs locales ayant motivé l'arrêt du traitement, respectivement après dix-sept et trente jours, le troisième malade ayant vu son traitement interrompu le dix-septième jour pour non amélioration clinique. Aussi ne pouvons-nous dire que même ces trois cas nous aient donné une entière satisfaction... au moins pour des traitements d'assez longue durée, comme il est nécessaire d'en obtenir en cardiologie tout au moins.

L'examen des graphiques de traitement de ces trois cas favorables (cas n° 3, 6 et 9) montre également que la réponse de l'organisme à l'injection d'une même quantité d'héparine, chez le même sujet, n'est pas absolument constante : des écarts importants à douze heures d'intervalle, sans modification des conditions du traitement, ont été observées. Ces pointes d'hypercoagulabilité relative, avec retour à la normale du temps de coagulation, sont sans doute dues à une résorption plus rapide de l'héparine par le tissu musculaire (injection faite à proximité d'un vaisseau de calibre un peu plus gros?). Notons qu'il n'y a pas eu pratiquement d'hypercoagulabilité vraie réactionnelle, avec temps de coagulation au-dessous des chiffres normaux. Il est enfin à remarquer que les résultats satisfaisants ne sont obtenus qu'après trois jours de traitement environ : il semble qu'il y ait une période de quelques jours pendant lesquels la réponse de l'organisme soit à la fois plus irrégulière et insuffisante. Ces réserves faites, le temps de coagulation s'est maintenu supérieur à vingt minutes dans les trois cas en question d'une manière assez régulière pour que nous puissions les considérer comme satisfaisants.

***

Nous pouvons donc conclure que, du seul point de vue *efficacité*, il nous semble possible d'obtenir un traitement anticoagulant valable nécessitant deux injections

d'héparine concentrée par vingt-quatre heures, sans autres examens de contrôle qu'un simple temps de coagulation pratiqué avant chaque nouvelle injection, pendant les premiers jours tout au moins ; par la suite, une fois la dose efficace déterminée, un contrôle ne nous semble plus nécessaire que de loin en loin (un jour par semaine?).

Mais tout ceci ne nous semble pas, avec les produits dont nous disposons actuellement, réalisable, car nous avons fait ci-dessus abstraction des troubles locaux.

***

En effet, *les complications locales mettent, dans* 70 % *des cas environ, obstacle au traitement.*

Ce sont les douleurs locales au point d'injection qui, dans 50 % des cas, obligèrent à cesser le traitement, sans pour cela épargner entièrement les autres 50 %... Ces douleurs s'accompagnèrent le plus souvent d'induration, parfois d'ecchymoses, jamais d'hématome vrai nécessitant l'intervention chirurgicale.

Pourquoi ces douleurs? *La technique des injections fut correcte*, nous croyons en tout cas qu'il est difficile de réunir des infirmières plus compétentes et dévouées que celles qui nous secondèrent : toutes les injections furent faites par seulement trois infirmières diplômées ; le pourcentage des incidents de traitement fut le même pour ces trois infirmières.

Le *sexe du malade* n'a pas d'influence : pourcentage identique d'incidents locaux chez les hommes et chez les femmes, 50 %. Les douleurs sont-elles dues au para-oxy-benzoate de méthyle adjoint à l'héparine concentrée? Nous ne le croyons pas. On comprendrait à la rigueur que certains sujets y soient sensibles et non d'autres. Mais comment expliquer que ces sujets supportent bien le trai-

tement puis subitement se mettent à souffrir? Il semble plutôt qu'il y ait eu *épanchement sanguin*, sans que l'on puisse parler proprement d'hématome collecté ; la technique étant correcte, il est probable que le simple contact de l'héparine avec un tissu vascularisé comme le muscle, avec les micro-traumatismes que provoque toute injection, même lente, est la cause d'un épanchement, localisé, mais générateur de douleurs. En tout cas, on voit mal comment y remédier et, quelle qu'en soit la pathogénie, les douleurs existent et leur intensité interdit toute poursuite du traitement.

Si l'on ajoute que sur les 50 % de malades restant, 20 % virent leur dose journalière d'héparine ne pouvoir être augmentée par crainte d'accidents locaux. c'est bien le chiffre de 70 % des cas qu'il faut considérer comme pourcentage d'échec dus aux troubles locaux.

Cela est d'autant plus regrettable que par ailleurs, comme nous venons de le rappeler, le traitement héparinique par voie intra-musculaire nous paraissait extrêmement séduisant.

Nous le déplorons, mais croyons de notre devoir d'apporter à notre tour notre bien modeste opinion parmi tant d'avis divers et contradictoires, émis à ce sujet.

***

Il resterait encore à débattre la question de l'efficacité du point de vue *clinique* de notre traitement sur nos dix malades. Mais il est difficile de se faire une opinion : il s'agit-là, en effet, de cardiaques, chez lesquels un traitement prolongé est nécessaire ; chez lesquels n'existe pas, comme chez les thrombo-emboliques par xemple, un moyen simple d'appréciation de l'efficacité du traitement (par l'étude statistique des complications emboliques) ;

chez lesquels enfin, l'héparine peut agir en dehors de son pouvoir anti-coagulant. Nous l'avons bien noté chez M. D... (cas n° 2) : le malade a été soulagé dès les premiers jours du traitement, alors que celui-ci n'a été satisfaisant — du point de vue anti-coagulant — qu'à partir du treizième ; mais cet homme était un angineux, qu'auraient probablement soulagé de petites doses espacées d'héparine, comme le préconise depuis peu DONZELOT.

A propos de chacun de nos malades nous avons signalé ce que l'on pouvait penser de l'amélioration clinique, mais il est vain d'essayer d'en faire une étude synthétique, pour les raisons que nous venons d'exposer et aussi parce que seuls, trois malades ont pu être traités convenablement.

***

Nous terminerons cette étude par quelques remarques accessoires que nous avons encore été amenés à faire.

En étudiant, à titre documentaire, le *test à l'héparine* et le *taux de prothrombine*, nous avons constaté que, contrairement à l'opinion classique, et en accord avec FAVRE-GILLY, ce dernier était bien modifié par un traitement héparinique et subissait une diminution suivant assez bien l'hypocoabilité du sang. Ceci en particulier dans les cas n° 2 et n° 9. Mais dans l'ensemble le taux de prothrombine n'atteint jamais des chiffres aussi bas qu'au cours d'un traitement par les coumarines (tout ceci s'entend de mesures effectuées en fin de course d'une injection, en pratique à 8 heures du matin) ; il est possible que dans l'intervalle au moment du plateau d'hypocoagulabilité atteignant une heure et plus, une baisse sensible du taux de prothrombine soit obtenue ; nous ne l'avons pas vérifié. Cette baisse du taux de prothrombine, nous l'avons signalé en étudiant le mécanisme de la coagulation, s'explique sans doute par l'action anti-prothrombique de l'héparine.

Le test à l'héparine, mis au point par SOULIER, subit lui aussi des variations assez fidèles dans le même sens. Dans le cas n° 10, où le traitement était très insuffisant, il montrait même une légère hypercoagulabilité. Ce test est certainement plus sensible que le temps de coagulation, il lui est supérieur lorsqu'il s'agit d'étudier la crase sanguine d'un sujet à un moment donné, mais les difficultés qu'il pose dans sa réalisation nous semblent tout à fait hors de proportion avec les avantages obtenus, lorsqu'il s'agit de suivre l'efficacité d'un traitement anti-coagulant par l'héparine, au moins dans les cas habituels.

***

Au *lieu d'injection* classique dans la fesse, Gordon ABRAHAMS préfère l'injection dans le vaste externe. PUNDEL également. Cette méthode supprimant les troubles de résorption par compression et diminuant la douleur locale. Chez deux malades et à deux reprises nous l'avons essayée : à chaque fois les douleurs furent plus vives encore que lors de l'injection classique.

***

Contre les *hématomes*, l'on a préconisé l'injection d'hyaluronidase, *in situ* ; son action est paraît-il spectaculaire (BONPARIS). A vrai dire, en raison des doses limites employées, nous n'avons pas observé d'hématomes collectés volumineux, tels qu'il en survint dans le service avant le début de nos travaux. Ce que nous pouvons dire, c'est que l'hyaluronidase n'a pratiquement pas d'action sur les douleurs locales au point d'injection ; nous l'avons essayée sans succès chez quelques-uns de nos malades.

***

Contre les *douleurs locales* si fréquentes, plusieurs auteurs et en particulier WYNN et GOODWIN recommandent d'injecter avec l'héparine 2 cc. de procaïne à 1 % ; les injections sont alors, disent ces auteurs, bien supportées jusqu'à des doses de 150 milligrammes.

Nous avons employé de l'héparine concentrée sans aucune adjonction de novocaïne ni de procaïne. Il serait peut-être intéressant de vérifier si l'on supprime ainsi les douleurs locales. Il n'en demeure pas moins que ces mêmes auteurs déconseillent l'emploi de doses d'héparine supérieures à 150 milligrammes par injection : au-dessus de cette dose, qu'ils répètent deux fois par jour, ils ont observé de très fréquents nodules douloureux et des hématomes dans la moitié des cas... Si donc l'adjonction de procaïne soulage le patient, il n'en demeure pas moins que les accidents locaux se produisent cependant de la même façon lorsqu'on dépasse la dose de 300 milligrammes par jour. Or, au moins avec l'héparine dont nous disposons, nous avons vu que dans ces conditions le traitement est insuffisant dans 50 % des cas.

Il y a peut-être là une amélioration intéressante, mais probablement pas décisive, de la méthode.

***

Terminons en signalant que nous avons eu l'occasion, sur notre malade n° 9 d'utiliser la *voie intra-dermique* selon la technique préconisée par Cl. OLIVIER ; des réactions allergiques locales nous empêchèrent de poursuivre ; mais peut-être y a-t-il là une voie pleine de promesse ; nous ne pouvons en juger par ce seul cas. En tout cas il semble que les résultats anti-coagulants soient analogues à ceux obtenus par la voie intra-musculaire ; la douleur au moment de l'injection est vive, mais ne dure que quelques minutes.

Ce sont là des éléments favorables, et nous ne pouvons que regretter de n'avoir pu pousser à fond cette question et peut-être résoudre ce problème auquel nous nous étions attachés : la recherche d'un traitement anti-coagulant réalisable à domicile. Peut-être la voie intra-dermique nous donnera-t-elle les satisfactions que la voie intra musculaire nous a refusé... Nous le souhaitons bien sincèrement.

CONCLUSIONS

1° Nous avons essayé un traitement anti-coagulant par injections intra-musculaires d'héparine concentrée, à raison de deux injections quotidiennes de 150 milligrammes chacune, matin et soir.

2° Le contrôle de ce traitement fut réalisé par la mesure du temps de coagulation, selon une méthode dérivée de celle de LEE et WHITE, effectuée matin et soir, avant chaque nouvelle injection.

3° Dans 5 cas l'hypocoagulabilité fut valable, c'est-à-dire à peu près constamment au-dessus d'une limite fixée à 20 minutes (le temps de coagulation normal étant compris entre 8 et 15 minutes).

Dans 5 cas les résultats, insuffisants ou trop irréguliers, font considérer le traitement comme non valable.

4° Parmi les 10 malades que nous avons suivis, 5 ont présenté des accidents locaux bénins, principalement des douleurs, mais qui obligèrent à cesser le traitement.

5° Finalement, c'est 70 % de nos malades qui présentèrent soit des accidents locaux, soit des résultats insuffisants, soit ces deux éventualité à la fois.

6° *Un traitement anti-coagulant par injections intra-musculaires s'héparine concentrée, n'est donc valable que dans* 30 % *des cas.* Il doit être contrôlé au départ puisque ses effets sur la coagulation sont inconstants. Le gros obstacle reste *la mauvaise tolérance locale* du produit injecté.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen,
L'Assesseur : R. SIGALAS

Vu :
Le Président du Jury,
P. BROUSTET

VU ET PERMIS D'IMPRIMER.
Bordeaux, le 11 juillet 1953

Le Recteur,
E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

ABRAHAMS (Gordon). — « Intra-muscular heparin » (*Brit. Med. J.*, 1950, 2, p. 1418).

BAKER, WARRÉN et BELKO. — « The deep subcutaneous administration of concentrated heparin » (*New Engl. J. of Med.*, mars 1951).

BAUER, BOESTROM, JORPES et KALLNER. — « Administration I.M. de l'héparine » (*Acta Med. Scand.*, 1950, 136, 188).

BONPARIS (A.). — *Le thrombo-embolisme en milieu chirurgical. Problèmes soulevés par son dépistage et son traitement. Etudes sur l'héparine associée à la polyvinylpyrrolidone* (thèse Paris, 1952).

DONZELOT, KAUFMANN et LE BOZEC. — « Considérations cliniques et physiopathologiques sur le traitement de l'angor par l'héparine » (*Sem. des Hôp.*, 1953, n° 31, p. 1549).

DONZELOT et KAUFMANN. — « Action anti-exsudative de l'héparine » (*Presse Médicale*, 1949, 57, 989).

CHARGAFF et coll. — *J. of Biol. Chem.*, 1941, 139, 383.

FABÈRES (J.). — *La thérapeutique anti-coagulante en cardiologie* (thèse Bordeaux, 1952).

FABRE et BONPARIS. — « Surveillance biologique de la thérapeutique anti-coagulante » (*Presse Médicale*, 23 fév. 1952, p. 273).

FAVRE-GILLY (J.). — *L'héparine* (impr. Rey, Lyon, 1951).

FRILEUX. — « Les anti-coagulants en chirurgie » (*Sem. des Hôp.*, n° 77, 18 oct. 1950).

GOFMANN. — *J. Biol. Chem.*, 1949, 179, 973.

KOLLER. — « La thérapeutique par les anti-coagulants dans la thrombo-embolie est-elle possible en dehors de l'hôpital ? » (*Praxis.*, vol. XXXIX, n° 4, p. 66, 1950).

LEE et WHITE. — « A clinical study of the coagulation time of blood » (*The Am. J. of Med. Sc.*, avril 1913, p. 495-503).

LÉGER (L.). — « Anti-coagulant de synthèse à action héparinique, actif par voie intra-musculaire » (*Presse Médicale*, 27 sept. 1952, p. 1255).

LITWINS et WORZIMMER. — « Sub lingual administration of heparin » (*Proceedings Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, 77, 325).

MURRAY et coll. — *Am. J. of Med.*, 1947, 3, 468-471.

OLIVIER. — « La désobstruction des veines après phlébite des membres inférieurs » (*Presse Médicale*, oct. 1949, p. 946-948).

— « Le traitement anti-coagulant des phlébites des membres inférieurs » (*Presse Médicale*, 8 juillet 1950, n° 44, p. 793-794).

— « L'héparine en injections intra-dermiques » (*Presse Médicale*, 4 avril 1953, 61, 24).

PUNDEL (Bruxelles). — « Thérapeutique anti-coagulante par l'héparine retard » (*Presse Médicale*, 3 déc. 1949, p. 1120-1121).

SOULIER (J.-P.). — « Indications et utilisation des anticoagulants dans le traitement des thromboses » (*Sem. des Hôp.*, 22 sept. 1950).

SOULIER (J.-P.) et LE BOLLOCH. — « Conception actuelle de la coagulation du sang » (*Sem. des Hôp.*, 22 sept. 1950, p. 3672).

STATS et NEUHOF. — « Héparine aqueuse concentrée ; nouvelle forme d'administration intra-musculaire » (*The Am. J. of, the Med. Sc.*, vol. XXIV, fasc. 2, p. 159-162).

TOURNAY. — « Considérations sur les anti-coagulants, intérêt de l'héparine retard, inconvénient du dicoumarol » (*Journées internationales de Phlébologie d'Aix-en-Provence* ; *Presse Méd.* 1951, p. 675).

TUCHMAN et MOOLTEN. — *The Am. J. of the Med. Sc.*, 1950, 219, 147.

WYNN (A.) et GOODWINN (J.-F.). — « Prolonged anticoagulant therapy with heparin » (*Brit. Med. J.*, 26 avril 1952, p. 893).

BORDEAUX
IMPRIMERIE R. SAVIE
21-23, rue Teulère

—

1953

Dépôt légal N° 15.435 — 3e Trimestre 1953